

抄件

檔 號：

保存年限：

行政院衛生署 公告

發文日期：中華民國102年2月21日

發文字號：署授食字第1021401257號

附件：「原料藥主檔案技術資料查檢表」

主旨：公告修正「原料藥主檔案技術資料查檢表」，並自中華民國一〇二年七月一日起實施。

公告事項：整合現有原料藥查驗登記（包括國產與輸入）與原料藥主檔案（DMF）所需檢送技術性資料，並與國際接軌以符世界潮流，修訂「原料藥主檔案技術資料查檢表」如附件。

說明：

- 一、為與國際接軌，本次修正係以國際醫藥法規協合組織(ICH)訂定之「通用技術文件格式CTD」為藍本。
- 二、申請原料藥主檔案技術文件審查時，除依相關規定檢附資料乙份向本署食品藥物管理局提出申請外，檢附之技術性資料應依旨揭查檢表格式呈現。
- 三、98年9月30日衛署藥字第0980363183號公告中之「原料藥主檔案技術資料查檢表」爰自102年7月1日起停止適用。

副本：台灣製藥工業同業公會、台灣研發型生技新藥發展協會、中華民國製藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、社團法人中華民國學名藥協會、社團法人臺灣臨床藥學會、社團法人台灣藥物品質協會、中華民國西藥代理商商業同業公

會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、台北市西藥商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、高雄市西藥商業同業公會、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人醫藥工業技術發展中心



訂

線

原料藥主檔案技術資料查檢表

項目 (Items)	說明 (Note)
封面 (Cover Page)	送審封面資料應包括：欲送審原料藥主檔案(DMF)技術性資料之名稱、送審日期、申請公司和製造廠之名稱。
目錄 (Table of Content)	
縮寫對照表 (Abbreviation)	
CTD 資料：	
3.2.S.1 一般資料 (General Information)	
3.2.S.1.1 命名(Nomenclature)	須提供原料藥之命名，如 INN、藥典名、化學名、公司或廠內代碼、其他非專利名稱，如各國慣用名稱、USAN、JAN、BAN、及 CAS 編碼。
3.2.S.1.2 結構(Structure)	應提供化學結構(包括立體結構)、分子式、分子量。若化合物具光學活性或具順反異構物者應明確標示其立體結構。 若原料藥為多肽，應提供各級結構資料。若原料藥為混合物，應提供活性成分或主要成分之結構。
3.2.S.1.3 一般性質 (General Properties)	說明原料藥之物理化學性質及其他相關性質，例如外觀性狀、熔點、沸點、溶解度、比旋光度、結晶結構、吸濕性、酸鹼值(pH)、酸解離常數(pK _a)、溶合物(水合物)、等電點(pI)等；若化合物具生物活性，亦須提供。
3.2.S.2 製造 (Manufacture)	
3.2.S.2.1 製造廠 (Manufacturer(s))	應提供各製造廠，包括委託製造廠及所有涉及製造與檢驗之場所或設施之名稱、公司住址、廠址及責任範圍。
3.2.S.2.2 製程及製程管制之 描述(Description of Manufacturing Process and Process Controls)	1. 製程之描述代表申請者對製造原料藥之承諾。須提供充分資料描述製程及製程管制。例如： a) 合成過程之流程圖，應含起始物、中間體、試劑及原料藥之分子式、重量及莫耳數、化學結構(包括立體結構)，並指明操作條件及溶劑。 b) 依步驟順序說明用於量產規模如原物料、溶劑、催化劑、試劑之用量及各步驟之產率或總產率範圍，並指明關鍵步驟、製程管制、設備及操作條件(如溫度、壓力、酸鹼值、時間)等。 c) 其他處理程序(如：重製與再製製程) 須說

項目 (Items)	說明 (Note)
	明原因並提供與主製程相當之製程說明。重製步驟應指明並說明合理性。任何支持說明合理性之數據須引用相關資料或於 3.2.S.2.5 中說明。 2. 若原料藥以微生物(如細菌、酵母菌、真菌或微藻等)經發酵取得的一級或二級代謝物(如維生素、胺基酸、抗生素、植物鹼與多醣體等)，需提供菌種鑑定、發酵過程、萃取、濃縮、純化等過程並詳述操作條件。依步驟順序說明培養原料、種批系統、發酵槽、及用於量產規模之純化管柱，並指明關鍵步驟、製程中管控之參數(如發酵溫度、酸鹼值、發酵時間、攪拌速率等)、製程管制、設備與操作條件等。 3. 源自植物之原料藥製程描述，應包括植物藥材用量、設備、溶劑，及混合、研磨、萃取及/或乾燥之溫度與時間等。產率及製程中管制亦應說明。 4. 源自動物之肽或蛋白質產品製程描述，應包括使用動物之部位及用量、設備、溶劑、萃取、濃縮、純化及乾燥方法等。產率及製程中管制亦應說明。 上述資料可參照 ICH Q11 等。
3.2.S.2.3 物料管制 (Control of Materials)	1. 應列出使用於原料藥製造之各種物料(如原物料、起始物、溶劑、試劑、催化劑)，並於製程中指明各步驟使用之每一物料。應提供各物料品質與管制之資料。應提供合適資料支持各物料符合其預定用途之適用標準。若原物料、起始物、試劑或催化劑為動物來源，應提交海綿樣腦病變的風險評估報告。 2. 起始物除須提供來源，必要時應檢送供應商之檢驗成績書。 3. 若製程含傳統發酵過程，應另提交微生物的來源、歷史、特徵等。 4. 若為植物來源之物料，應提交植物的學名(屬、種名與變種名)、使用植物的部位、基原鑑定及產地證明，且應說明作物栽種使用之農藥(除草劑、殺蟲劑等)。 5. 若為動物來源之物料，除提供動物的學名(屬、種名與變種名)及使用部位，亦必須證明生產方法足以不活化或清除病毒或其他感染源之任何污染。 6. 須說明製程中使用之溶劑是否有回收後重複使用者。若使用回收溶劑，應提供其規格、分析方法，及/或再利用之合理性。 7. 上述資料可參照 ICH Q11 等。

項目 (Items)	說明 (Note)
3.2.S.2.4 關鍵步驟及中間體 管制(Controls of Critical Steps and Intermediates)	關鍵步驟：為確保製程進行管控，應提供 3.2.S.2.2 中所指出關鍵步驟之測試項目及允收標準，並以實驗數據證實其合理性，可參照 ICH Q11 等。 中間體：應提供由製程中分離之中間體，其品質與管制之資料，包括完整之規格、分析方法，可參照 ICH Q11 等。
3.2.S.2.5 製程確效及/或評估 (Process Validation and/or Evaluation)*	1. 應提供原料藥製程確效計畫書及報告書；若製造過程含無菌操作及滅菌製程，亦應提供無菌操作及滅菌之製程確效研究。製造過程若含發酵、萃取、濃縮、純化等製程，亦應包括，可參照 ICH Q11 等。 2. 此項資料可以「製程確效計畫書及批次製造紀錄」替代，後者之資料應提供至少一批具代表性之批次，製程確效報告書留廠備查。
3.2.S.2.6 製程開發 (Manufacturing Process Development) *	1. 應提供相關資料，如製程依據或規格制定之合理性。 2. 製程及/或製造廠所於製程開發時若有顯著變更，應提供說明及討論，可參照 ICH Q11 等。
3.2.S.3 特徵及結構鑑定 (Characterisation)	
3.2.S.3.1 結構解析及其他特 徵(Elucidation of Structure and other Characteristics) *	1. 應提供結構鑑定資料，包含紫外光光譜(UV)、紅外光光譜(IR)、質譜(MS)、核磁共振譜(NMR)、元素分析等，並依據合成路徑及光譜分析進行確認，其他如立體結構之鑑定、可能生成之異構物或多晶型等應予提供。必要時應提供標準品以供光譜比對。 2. 原料藥具有多晶型(polymorph)時，應提供相關圖譜，例如 X 射線粉末繞射圖譜(XRD)、熱差掃描分析圖譜(DSC)等。 3. 多肽類之原料藥應提供一級結構及較高級結構的分析光譜，如圓二色光譜(CD)。 4. 對於生技產品，應提供相關之一級、二級及較高級之結構、轉譯後型態(例如醣化型)、生物活性、純度，與免疫化學性質等細節。 5. 由植物抽提之原料藥，應提供活性成分或指標成分之結構解析。
3.2.S.3.2 不純物(Impurities)	1. 依據原料藥之來源與製程，應提供不純物資料。 2. 原料藥規格所訂定之已確認結構不純物，應提供結構鑑定圖譜。
3.2.S.4 原料藥管制 (Control of Drug Substance)	

項目 (Items)	說明 (Note)
3.2.S.4.1 規格(Specification)	應提供原料藥規格及允收標準。訂定之依據應依中華藥典、十大醫藥先進國家出版之藥典、及/或ICH Q3A、Q3C、Q6 等品質相關法規。
3.2.S.4.2 分析方法 (Analytical Procedures)	應提供用以測試原料藥之分析方法及方法之依據(若適用)。
3.2.S.4.3 分析方法確效 (Validation of Analytical Procedures) *	1. 應提供測試原料藥之分析方法的確效資料，包含實驗數據等。 2. 依據分析方法確效作業指導手冊或 ICH Q2 執行分析方法確效。 3. 原料藥分析方法若依據藥典，可無需執行確效，應提供分析方法適用性報告。
3.2.S.4.4 批次分析 (Batch Analyses)	1. 應提供至少一批原料藥檢驗成績書與三批批次分析結果，其中應包含製造日期、批號、批量及製造廠廠址。 2. 檢驗成績書應以數據呈現為主，避免使用合格、符合、陰性反應等模糊用詞。
3.2.S.4.5 規格合理性之依據 說明 (Justification of Specification)	應說明制定原料藥規格合理性之依據，可參照 ICH Q6 等。
3.2.S.5 對照標準品或對照物質 (Reference Standards or Materials)	
3.2.S.5 對照標準品或對照物質(Reference Standards or Materials) *	應註明係一級標準品或工作標準品。如係一級標準品者，應註明來源、純度標定程序；如係工作標準品者，應註明來源、批號及標示含量(或效價)、檢驗規格、檢驗成績書、純度標定程序。
3.2.S.6 容器封蓋系統(Container Closure System)	
3.2.S.6 容器封蓋系統 (Container Closure System) *	1. 應提供容器封蓋系統之敘述，包括每一直接包裝組件之材質與規格。該規格應含外觀與鑑定(及關鍵尺寸與圖樣，如適用)。 2. 非功能性(例如：不提供額外保護)之間接包裝組件，僅應提供簡要描述。對於功能性之間接包裝組件，應提供額外資料。 3. 應討論包裝系統之適用性，例如材料之選擇、防潮避光、組成材料與原料藥之相容性，包含容器之吸附及滲漏，及/或組成材料之安全性(例如直接包裝材料註明為食品級)。若為無菌產品應執行相關試驗。
3.2.S.7 安定性 (Stability)	
3.2.S.7.1 安定性概要及結論 (Stability Summary and Conclusions)	依據 ICH Q1 執行安定性試驗，應簡述執行試驗之類型、計畫書、試驗結果。概要應包含預定之儲存條件及再驗期或架儲期。

項目 (Items)	說明 (Note)
3.2.S.7.2 核准後安定性試驗計畫書及承諾 (Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment)	應提供上市後安定性試驗計畫書及承諾書。(若提供三批量產批次之資料達再驗期或架儲期，可免送此項目)。
3.2.S.7.3 安定性試驗數據 (Stability Data)	安定性試驗結果應以適當格式呈現，如圖表、敘述。應包含用以產生數據之分析方法，及分析方法確效；檢送至少三批先導批次達 6 個月加速試驗及 6 個月長期試驗之安定性試驗結果。 <u>若為先導批次，其製程/製程管制等應與未來上市者相當，並具代表性。</u>
其他資料 (Other Information)	
廢棄物之處理及設備(Waste Disposal and its Facilities) *	應提供符合生產國相關法規之聲明。國內生產者需檢附委託廠之證照及合約書影本。輸入廠商可接受提供符合 PICS/GMP 聲明。
相關證明文件(Relevant Certificates or Documentation) *	1. 源自動物之原料藥應提供「無海綿樣腦病變(TSE-free)」之聲明。 2. 源自植物之原料藥，應提供優良農作與採集規範(Good Agricultural and Collection Practice (GACP))之相關資料。

* 倘依 100 年 6 月 21 日署授食字第 1001403285 號公告申請原料藥主檔案，得免檢附，但須留廠備查。

